

臨床分離株に対する Cefepime の抗菌活性

出口 浩一・横田のぞみ・古口 昌美・中根 豊

鈴木由美子・深山 成美・石原 理加

東京総合臨床検査センター研究部*

小田 清次・田中 節子・佐藤久美子

東京総合臨床検査センター検査第II部(細菌部門)

1988年後半に検出した新鮮臨床分離株に対する cefepime (CFPM) と対照薬剤の抗菌活性 (MIC) を測定し、以下の結論を得た。

1. coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus pneumoniae* に対する CFPM の抗菌活性は、ceftazidime (CAZ) には勝るが cefotaxime (CTX) とほぼ同等である。

2. CTX に耐性の *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp. に対する CFPM の抗菌活性は強く、これらは CFPM の β -ラクタマーゼに対する結合親和性の低いことが、主要因であることを示唆していた。

3. Norfloxacin 耐性の *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する CFPM の MIC₅₀ 値は高く、これらはニューキノロン高度耐性株の外膜蛋白質の変異による透過性の低下をもたらす性質が、影響していることを示唆していた。

4. CFPM は、近年増加しているオキシム型セフェム耐性のいわゆる非分解的耐性菌にも強い抗菌力を発揮しうる性質、すなわち β -ラクタマーゼに対する結合親和性が低いことに、新しい特徴があるものと考えられる。

Key words : Cefepime, 抗菌活性, オキシム型セフェム耐性菌, ニューキノロン耐性菌

Cefepime (CFPM) は、1981年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成された新規の注射用セフェム系抗生物質である。CFPMの化学構造はセフェム骨格の7位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を有し、3位側鎖に N-methylpyrrolidinium 基と2位側鎖の carboxyl 基の間で分子内塩をつくるベタイン構造であるため、緑膿菌に対する抗菌力は ceftazidime (CAZ) と同等であるが、他の菌種すなわちグラム陽性菌、グラム陰性菌に対する抗菌力が CAZ に比較して増強されており¹⁾、加えて各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに安定である²⁾。

一方、CFPM の β -ラクタマーゼに対する結合親和性は CAZ, cefotaxime などよりも低いとされているため³⁾、近年増加傾向を示している *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp. などのいわゆる弱毒グラム陰性桿菌の「非分解的セフェム耐性菌」にも、強い抗菌力を発揮することが期待される^{4,5)}。

そこで著者らは、1988年後半に検出した臨床分離株を対象に、CFPM の抗菌活性を検討した。

I. 検討方法

1. 供試臨床分離株

1988年7月~12月に当検査センター研究部、同検査第II部で検出した臨床分離株から、下記の入院患者由来の11菌種305株を抽出し、検討に供した。なお、株の抽出にあたっては、施設・患者・由来等が重複しないように留意した。

coagulase-negative staphylococci (CNS) 25株, *Streptococcus pneumoniae* 25株, *Citrobacter freundii* 30株*¹⁾, *Klebsiella oxytoca* 25株, *Enterobacter aerogenes* 20株*¹⁾, *Enterobacter cloacae* 30株*¹⁾, *Proteus vulgaris* 25株, *Morganella morganii* 25株, *Providencia rettgeri* 20株, *Serratia marcescens* 30株*²⁾, *Pseudomonas aeruginosa* 50株*²⁾

*¹⁾Cefotaxime-耐性株 (MIC 値 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$)

*²⁾Norfloxacin-耐性株 (MIC 値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$)

2. 供試薬剤

Cefepime (CFPM, ブリストル・マイヤーズ), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefuzonam (CZON,

*〒120 東京都足立区千住仲町 14-4

日本レダリー), cefotaxime (CTX, 日本ルセル), cefoperazone (CPZ, 富山化学), aztreonam (AZT, 日本スクイブ), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), ampicillin (ABPC, ファイザー製薬), cefotiam (CTM, 武田薬品), cefsulodin (CFS, 武田薬品), gentamicin (GM, シェーリング・プラウ) の各標準原末を使用した。

3. 抗菌活性

上記 1. の 11 菌種 305 株に対する抗菌活性の測定は、上記 2. に示した薬剤から抗菌スペクトルを考慮して各々 7 薬剤を選び、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法⁹⁾に従い、 10^6 cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

II. 成績

Tables 1~5 に供試 11 菌種 305 株に対する各薬剤の MIC-range, MIC₅₀ (50% MIC), MIC₈₀ (80% MIC), そして MIC₉₀ (90% MIC) を示した。

以下では CFPM と他の薬剤の MIC に反映された値を抗菌活性およびその差とし、主に CFPM と他のセフェム系薬剤との比較を記述する。

1. CNS, *S. pneumoniae* (Table 1)

coagulase-negative staphylococci (CNS) に対する CFPM の MIC₅₀ は、CAZ, ABPC には勝るが、CTX, CPZ と同等、CZON には劣る。そして *S. pneu-*

moniae に対する CFPM の MIC₅₀ は、CAZ, CTM, CPZ には勝るが CTX, CZON, ABPC には劣る。

これらの成績は、CNS に対する CFPM の抗菌活性は CAZ, ABPC には勝るが、CTX とほぼ同等、CZON にはやや劣ること、さらに *S. pneumoniae* に対する CFPM の抗菌活性は CAZ, CPZ, CTM には勝るが、CTX とほぼ同等、CZON, ABPC にはやや劣ることを示唆していた。

2. *C. freundii*, *K. oxytoca* (Table 2)

C. freundii の供試 30 株は、すべてが CTX-耐性株 (MIC 値 ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$) である。CFPM の MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ, CZON, CTX, CPZ, そして AZT に勝る強い抗菌活性を示した。

なお、NFLX の MIC₈₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 割強の NFLX の耐性株が認められた。

K. oxytoca に対する CFPM の MIC₅₀ は、CPZ, CAZ, CZON には勝るが、CTX, AZT とは同等である。

これらの成績は、腸内細菌科のグラム陰性桿菌のオキシム型セフェム感性菌に対する CFPM の抗菌活性は、CAZ, CZON にはやや勝るが、CTX とほぼ同等、腸内細菌科のグラム陰性桿菌のオキシム型セフェム耐性菌に対しては、CFPM が強い抗菌活性を発揮することを示唆していた。

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci and *Streptococcus pneumoniae*

Organism	Antibiotic	No. of strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$)			
			Range	50%	80%	90%
CNS*	Cefepime	25	0.39~>100	3.13	12.5	50
	Ceftazidime	25	1.56~>100	12.5	25	100
	Cefuzonam	25	0.2~100	0.78	1.56	12.5
	Cefotaxime	25	0.39~>100	3.13	12.5	>100
	Cefoperazone	25	0.05~>100	0.39	6.25	25
	Norfloxacin	25	0.2~>100	12.5	12.5	>100
	Ampicillin	25	<0.025~>100	0.025	50	100
<i>S. pneumoniae</i>	Cefepime	25	<0.025~0.2	0.025	0.025	0.05
	Ceftazidime	25	0.1~1.56	0.2	0.39	0.39
	Cefuzonam	25	<0.025~0.1	<0.025	<0.025	0.025
	Cefotaxime	25	<0.025~0.2	<0.025	0.025	0.05
	Cefoperazone	25	<0.025~0.2	0.05	0.1	0.1
	Cefotiam	25	0.1~0.78	0.2	0.39	0.39
	Ampicillin	25	<0.025~0.1	<0.025	<0.025	0.025

*coagulase-negative staphylococci

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Citrobacter freundii* and *Klebsiella oxytoca*

Organism	Antibiotic	No. of strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$)			
			Range	50%	80%	90%
<i>C. freundii</i> (CTX-R*)	Cefepime	30	0.05~50	3.13	3.13	6.25
	Ceftazidime	30	6.25~>100	>100	>100	>100
	Cefuzonam	30	3.13~>100	50	>100	>100
	Cefotaxime	30	12.5~>100	>100	>100	>100
	Cefoperazone	30	25~>100	>100	>100	>100
	Aztreonam	30	1.56~>100	50	100	100
	Norfloxacine	30	0.05~>100	0.39	25	>100
<i>K. oxytoca</i>	Cefepime	25	<0.025~0.2	0.025	0.05	0.1
	Ceftazidime	25	0.025~0.39	0.05	0.2	0.39
	Cefuzonam	25	<0.025~0.78	0.05	0.2	0.39
	Cefotaxime	25	<0.025~0.39	0.025	0.05	0.2
	Cefoperazone	25	0.39~>100	3.13	12.5	25
	Aztreonam	25	<0.025~0.39	0.025	0.05	0.1
	Norfloxacine	25	0.05~12.5	0.2	0.78	3.13

*Cefotaxime-resistant strains (MIC \geq 12.5 $\mu\text{g/ml}$)Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*

Organism	Antibiotic	No. of strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$)			
			Range	50%	80%	90%
<i>E. aerogenes</i> (CTX-R*)	Cefepime	20	0.05~6.25	0.78	0.78	1.56
	Ceftazidime	20	12.5~>100	50	100	100
	Cefuzonam	20	6.25~>100	50	>100	>100
	Cefotaxime	20	12.5~>100	50	>100	>100
	Cefoperazone	20	25~>100	100	>100	>100
	Aztreonam	20	0.78~25	12.5	25	25
	Norfloxacine	20	0.1~>100	0.39	1.56	12.5
<i>E. cloacae</i> (CTX-R*)	Cefepime	30	0.05~6.25	0.39	1.56	3.13
	Ceftazidime	30	3.13~>100	50	>100	>100
	Cefuzonam	30	12.5~>100	100	>100	>100
	Cefotaxime	30	12.5~>100	100	>100	>100
	Cefoperazone	30	25~>100	>100	>100	>100
	Aztreonam	30	1.56~>100	12.5	25	50
	Norfloxacine	30	0.1~>100	0.39	12.5	50

*Cefotaxime-resistant strains (MIC \geq 12.5 $\mu\text{g/ml}$)3. *E. aerogenes*, *E. cloacae* (Table 3)

E. aerogenes の供試 20 株, *E. cloacae* の供試 30 株のいずれもが CTX-耐性株 (CTX の MIC 値 \geq 12.5 $\mu\text{g/ml}$) である。*E. aerogenes*, *E. cloacae* に対する CFPM

の MIC₅₀, MIC₉₀ は, 前者に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 後者に対しては 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ, CZON, CTX, CPZ, そして AZT に勝る。

なお、*E. aerogenes* に対する NFLX の MIC₉₀ は 12.5 µg/ml、*E. cloacae* に対する NFLX の MIC₈₀ は 12.5 µg/ml であり、前者には 1 割強、後者には 2 割強の NFLX 耐性株が認められた。

これらの成績は、*Enterobacter* spp. のオキシム型セフェム耐性株に対して CFPM が強い抗菌活性を発揮することを示唆しており、前記の *C. freundii* に対する成績を追認する結果となった。

4. *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. rettgeri* (Table 4)

P. vulgaris に対する CFPM の MIC₅₀ は 0.05 µg/ml であり、CPZ には勝るが AZT にはやや劣り、CAZ, CZON, CTX と同等であるが、MIC₉₀ では CAZ と同等、AZT にはやや劣るものの CFPM が CZON, CTX に勝る。そして *M. morganii* に対する CFPM の MIC₅₀ は 0.025 µg/ml、MIC₉₀ は 0.1 µg/ml であり、CAZ, CZON, CTX, CPZ、そして AZT のいずれにも CFPM が勝る。さらに *P. rettgeri* に対する CFPM

の MIC₅₀ は 0.025 µg/ml であり、CAZ, CZON にはやや勝り、CTX, AZT とは同等であるが、MIC₉₀ では AZT にはやや劣るものの、CAZ, CZON、そして CTX に CFPM が勝る。なお、3 菌種に共通して NFLX 耐性株が 1 割強認められた。

これらの成績は、*P. vulgaris* に対する CFPM の抗菌活性は CAZ と同等、*M. morganii*, *P. rettgeri* のオキシム型セフェム耐性株に対して、CFPM が強い抗菌力を発揮することを示唆しており、前記すなわち *C. freundii*, *Enterobacter* spp. に対する成績をさらに追認する結果となった。

5. *S. marcescens*, *P. aeruginosa* (Table 5)

S. marcescens の供試 30 株、*P. aeruginosa* の供試 50 株のいずれもが NFLX-耐性株 (MIC 値 ≥ 6.25 µg/ml) である。*S. marcescens* に対する CFPM の MIC₅₀ は AZT にはやや劣るが、CZON, CTX, CPZ に勝り、CAZ とは同等であるが、MIC₉₀ では AZT とは同等、CFPM が CAZ に勝る。そして *P. aeruginosa* に対

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* and *Providencia rettgeri*

Organism	Antibiotic	No. of strains	MICs (µg/ml)			
			Range	50%	80%	90%
<i>P. vulgaris</i>	Cefepime	25	<0.025~50	0.05	0.2	25
	Ceftazidime	25	<0.025~50	0.05	0.2	25
	Cefuzonam	25	<0.025~>100	0.05	6.25	>100
	Cefotaxime	25	<0.025~>100	0.05	6.25	>100
	Cefoperazone	25	0.2~>100	3.13	100	>100
	Aztreonam	25	<0.025~50	0.025	0.2	12.5
	Norfloxacin	25	<0.025~>100	0.1	0.2	>100
<i>M. morganii</i>	Cefepime	25	<0.025~6.25	0.025	0.05	0.1
	Ceftazidime	25	<0.025~>100	0.1	6.25	12.5
	Cefuzonam	25	<0.025~100	0.05	3.13	12.5
	Cefotaxime	25	<0.025~100	0.05	3.13	12.5
	Cefoperazone	25	0.39~>100	6.25	25	50
	Aztreonam	25	<0.025~100	0.05	0.39	1.56
	Norfloxacin	25	0.025~>100	0.1	0.39	100
<i>P. rettgeri</i>	Cefepime	20	<0.025~1.56	0.025	0.1	0.39
	Ceftazidime	20	0.025~6.25	0.05	0.39	1.56
	Cefuzonam	20	<0.025~25	0.05	0.78	6.25
	Cefotaxime	20	<0.025~25	0.025	0.78	6.25
	Cefoperazone	20	0.2~100	3.13	12.5	50
	Aztreonam	20	<0.025~1.56	0.025	0.025	0.2
	Norfloxacin	20	0.025~>100	0.2	0.78	12.5

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*

Organism	Antibiotic	No. of strains	MICs ($\mu\text{g/ml}$)			
			Range	50%	80%	90%
<i>S. marcescens</i> (NFLX · R*)	Cefepime	30	0.1~100	6.25	25	25
	Ceftazidime	30	0.2~>100	6.25	25	100
	Cefuzonam	30	0.39~>100	50	>100	>100
	Cefotaxime	30	0.39~>100	50	>100	>100
	Cefoperazone	30	12.5~>100	>100	>100	>100
	Aztreonam	30	0.1~>100	3.13	12.5	25
	Norfloxacin	30	6.25~>100	50	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> (NFLX · R*)	Cefepime	50	0.39~>100	6.25	25	100
	Ceftazidime	50	0.39~>100	6.25	25	50
	Cefsulodin	50	0.78~>100	50	>100	>100
	Gentamicin	50	0.39~>100	50	>100	>100
	Cefoperazone	50	1.56~>100	100	>100	>100
	Aztreonam	50	0.39~>100	12.5	>100	>100
	Norfloxacin	50	6.25~>100	>100	>100	>100

*Norfloxacin-resistant strains (MIC \geq 6.25 $\mu\text{g/ml}$)

する CFPM の MIC₅₀ は CFS, CPZ, AZT に勝り, CAZ と同等であるが, MIC₉₀ では CFPM は CAZ にやや劣る結果となった。

これらの成績は, *S. marcescens* に対しては CFPM の抗菌活性が CAZ にやや勝り, *P. aeruginosa* に対する CFPM の抗菌活性は CAZ とほぼ同等であることを示唆していた。なお, 供試した *S. marcescens* と *P. aeruginosa* に対する CFPM, CAZ の MIC₅₀ が各々 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示していたが, これらはプラスミド由来, 染色体由来の β -ラクタマーゼ以外の耐性機構が関与していることを示唆していた。

III. 考 察

臨床分離株に対する CFPM の抗菌活性に関する我が国における検討は, 益吉ら²⁾, 横田ら³⁾, 神ら⁷⁾, 西野ら⁸⁾なども実施しているが, これらの報告は概要報告のため詳細が分からない。このため今回の検討で得られた成績を, 外国の報告と比較してみた。

臨床分離グラム陽性菌を対象とした成績は, Kessler ら, Vuye らが報告しているが, これによると CNS, *S. pneumoniae* に対する CFPM の MIC₅₀, MIC₉₀ は CAZ に勝り, CTX とほぼ同等である^{9,10)}。グラム陰性菌を対象にした成績は, 上述の Kessler ら, Vuye らの他に Neu ら¹¹⁾の報告がある。これらの成績は, 臨床分離株を無作為に集積して得たものであるため *C. freundii*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aerugi-*

nosa のセフェム耐性株の占める割合が低いが, 私達の成績と比較が可能な菌種においては, ほぼ同様の成績である。これらのことから, 今回私達が検討した臨床分離株に対する CFPM の抗菌活性に関する成績は, 外国における成績とほぼ同様の成績と考えられる。

CFPM は, 各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに安定とされている²⁾。Kessler らは, グラム陰性桿菌の産生する酵素別 (Enzyme class) の MIC 値を報告している。これによると Richmond, Sykes の分類¹²⁾による Ia 産生の *E. cloacae*, Ib 産生の *E. coli* に対する CFPM, CAZ の 10⁶ cfu/ml 接種時における MIC 値は, 前者に対しては 4 $\mu\text{g/ml}$, >125 $\mu\text{g/ml}$, 後者に対しては 8 $\mu\text{g/ml}$, 125 $\mu\text{g/ml}$ だったとしている。しかし, Ic 産生の *P. vulgaris*, IVa 産生の *K. oxytoca* に対する CFPM, CAZ の 10⁶ cfu/ml 接種時における MIC 値は, 前者に対しては 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$, 後者に対しても 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$ であったとしている。さらに Id, PSE₃ を産生する *P. aeruginosa* に対する CFPM, CAZ の 10⁶ cfu/ml 接種時における MIC 値は, 前者に対しては 4 $\mu\text{g/ml}$, 2 $\mu\text{g/ml}$, 後者に対しては 4 $\mu\text{g/ml}$, 4 $\mu\text{g/ml}$ であるとしており, 10⁴ cfu/ml 接種の成績においても同様である⁹⁾。なお, Kessler らは, これらの検討に *C. freundii*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *M. morgani*, そして *P. rettgeri* は取り挙げていない⁹⁾。これらのことから, CFPM の各種細菌

の産生する β -ラクタマーゼに対する安定性には、菌種による差がありうることも考えられる。

セフェム系薬剤の抗菌活性を含む抗菌力の強弱は、上述した β -ラクタマーゼに対する安定性だけでなく、 β -ラクタマーゼすなわち酵素に対する結合親和性の強弱も重要である。横田は、グラム陰性桿菌の β -ラクタマーゼは外膜と細胞質膜間の表層間隙に、高濃度に表層酵素 (pemienzyme) として蓄積されるので、薬剤が加水分解されないだけでは充分でない。薬剤と酵素との結合親和性が高いと、薬剤が酵素に奪われ、作用点に到達できず耐性化すると、薬剤と β -ラクタマーゼの結合親和性を説明しており¹³⁾、三橋らは、 β -ラクタマーゼに安定な薬剤に対する耐性機構は、薬剤と酵素との親和性によって説明することができる。従来の耐性が、加水分解物生成反応に依存しているのに対し、これらは非加水分解的耐性機構であるとしているが¹⁴⁾、これらを Then らは “trapping”¹⁵⁾、Sanders らは “sponge effect”¹⁶⁾ と表現している。

Phelps らは *E. coli*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* の CAZ 感性株、耐性株を用いて CFPM と CAZ の MIC 値と β -ラクタマーゼに対する結合親和性を検討しているが、耐性株に対する CFPM, CAZ の MIC 値, Ki 値は *E. coli* に対しては 0.25 $\mu\text{g/ml}$, 32 $\mu\text{g/ml}$, 180 μM , 8 μM , *E. aerogenes* に対しては 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 63 $\mu\text{g/ml}$, >1,000 μM , 46 μM , *E. cloacae* に対しては 1 $\mu\text{g/ml}$, >125 $\mu\text{g/ml}$, 400 μM , 26 μM だったとしている¹⁷⁾。さらに益吉ら²⁾、横田ら³⁾、Neu ら¹¹⁾、そして三橋らも CFPM の β -ラクタマーゼに対する結合親和性は、CTX, CAZ, CZON などのオキシム型セフェムと比較して低いとしている。

上述したことから、*C. freundii*, *Enterobacter* spp., *M. morgani* などの腸内細菌科に属するいわゆる、弱毒グラム陰性桿菌に対して発揮された今回の検討における CFPM の強い抗菌活性は、上述の諸家の報告を支持するものであり、CFPM はオキシム型セフェム耐性の「非加水分解的耐性菌」にも、強い抗菌力を発揮することを示唆しているものと考えられる。

ところで、今回の検討に供した *S. marcescens*, *P. aeruginosa* は、いずれも NFLX 耐性株であるが、これらの 2 菌種に対する CFPM, CAZ の MIC₅₀ は各々 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。これらはプラスミド由来の β -ラクタマーゼによる加水分解的耐性、染色体由来の β -ラクタマーゼによる加水分解的耐性とは考えにくい。自験例によるとグラム陰性桿菌のニューキノロン耐性菌、取り分け高度の耐性菌には外膜蛋白質の新生を含む変異が観察されるが、それらは抗菌性物質の

透過性を低下させる役割を示唆しており¹⁸⁻²⁰⁾、こうした変異株すなわち外膜蛋白質の変異などによる透過性が低下した株に対しては、CFPM は CAZ と同様に作用点に十分に到達できないために、MIC 値が上昇するものと思われる。

以上のことから下記が考えられる。CFPM は、腸内細菌科のグラム陰性桿菌のオキシム型セフェム耐性菌にも強い抗菌活性を発揮するが、それらは CFPM が CAZ, CTX などと比較して β -ラクタマーゼに対する結合親和性が低いからであり、ここに CFPM の新しい特徴がある。近年においては、臨床分離グラム陰性桿菌のセフェム耐性菌が増加しているが、それらの多くが「非分解的耐性菌」を示唆していることから¹⁸⁻²⁰⁾、これらの耐性菌による感染症に対する CFPM の有用性が期待できる。しかし、増加している臨床分離グラム陰性桿菌の多剤耐性菌には、外膜蛋白質の変異による透過性低下の耐性機構による耐性菌もあり、これらの透過性低下を主な耐性機構とする耐性菌には、CFPM の抗菌力が十分に発揮し得ないことも考えられる。

文 献

- 1) 原 耕平：Cefepime の概要。第 38 回日本化学療法学会総会，pp. 37, May, 1990 (長崎)
- 2) 益吉眞次 三橋 進, 井上松久, 平岡聖樹, 松井裕之：Cefepime (BMY-28142) に対する細菌学的検討。第 38 回日本化学療法学会総会，pp. 38, May, 1990 (長崎)
- 3) 横田 健, 神智恵子, 新井京子：Cefepime の試験管内抗菌力, 作用点 PBP₃ に対する結合親和性, および血清補体とマウス培養 M ϕ と本剤の協力的殺菌作用。第 38 回日本化学療法学会総会，pp. 38, May, 1990 (長崎)
- 4) 出口浩一, 他 (10 名)：新鮮臨床分離株に対する Monobactam 系抗生物質の抗菌力。J J Antibiot 41 : 1600~1622, 1988
- 5) 出口浩一, 他 (10 名)：新鮮分離グラム陰性桿菌に対する Cefotetan の MIC 測定成績。J J Antibiot 42 : 2363~2376, 1980
- 6) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 7) 神智恵子, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 辻 明良, 五島嗟智子：新注射用セフェム剤 Cefepime の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。第 38 回日本化学療法学会総会，pp. 39, May, 1990 (長崎)
- 8) 西野武志, 大槻雅子, 益吉眞次, 光野尚子, 平岡博美：Cefepime (BMY-28142) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。第 38 回日本化学療法学会総会，pp. 40, May, 1990 (長崎)
- 9) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E,

- Leitner F : Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 207~216, 1985
- 10) Vuye A, Pijck J : *In vitro* antibacterial activity of BMY 28142, a new extended-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 574~577, 1985
- 11) Neu H C, Chin N X, Jules K, Labthavikul P : The activity of BMY 28142 a new broad spectrum β -lactamase stable cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 17 : 441~452, 1986
- 12) Richmond M H, Sykes R B : The β -lactamases of Gram-negative bacteria and their possible physiological role. In *Advances in Microbial Physiology* (Rose A H, Tempest P W eds). Academic Press, London 9 : 31~88, 1973
- 13) 横田 健 : (β -ラクタム系薬の)作用機序。 β -ラクタム系薬(上田 泰, 清水喜八郎編), pp. 4~17, 南江堂, 東京, 1987
- 14) 三橋 進, 井上松久, 岡本了一, 宇津井幸男, 平岡聖樹 : (β -ラクタム系薬の)耐性機序。 β -ラクタム系薬(上田 泰, 清水喜八郎編), pp. 32~47, 南江堂, 東京, 1987
- 15) Then R L, Angehrm P : Trapping of nonhydrolyzable cephalosporins by cephalosporinases in *Enterobacter cloacae* and *Pseudomonas aeruginosa* as a possible resistance mechanism. *Antimicrob Agents Chemother* 21 : 711~717, 1982
- 16) Sanders C C : Inducible β -lactamases and non-hydrolytic resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 13 : 1~13, 1984
- 17) Phelps D J, Carlton D D, Farrell C A, Kessler R E : Affinity of cephalosporins for β -lactamases as a factor in antibacterial efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 29 : 845~848, 1986
- 18) 出口浩一, 他(9名) : 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。II. グラム陰性桿菌その1。 *Chemotherapy* 38 : 1013~1019, 1990
- 19) 出口浩一, 他(9名) : 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。III. グラム陰性桿菌その2。 *Chemotherapy* 38 : 1020~1026, 1990
- 20) 出口浩一, 他(9名) : 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。IV. グラム陰性桿菌その3。 *Chemotherapy* 38 : 1027~1032, 1990

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFEPIME AGAINST RECENT CLINICAL ISOLATES

Koichi Deguchi¹⁾, Nozomi Yokota¹⁾, Masami Koguchi¹⁾, Yutaka Nakane¹⁾,
Yumiko Suzuki¹⁾, Shigemi Fukayama¹⁾, Rika Ishihara¹⁾,
Seiji Oda²⁾, Setsuko Tanaka²⁾, Kumiko Sato²⁾

¹⁾Research Department, Tokyo Clinical Research Center,
14-4 Senjunakamachi, Adachi-ku, Tokyo 120, Japan

²⁾Clinical Laboratory the 2nd Department, Tokyo Clinical Research Center
(Department of microbiology)

The antibacterial activity (MIC) of cefepime (CFPM) and other antibiotics against bacteria isolated from clinical cases in 1988 was evaluated and the results were as follows.

1. The activity of CFPM against coagulase-negative staphylococci (CNS) and *Streptococcus pneumoniae* was greater than ceftazidime (CAZ), and almost equal to cefotaxime (CTX).

2. CFPM showed strong activity against CTX-resistant *Citrobacter freundii* and *Enterobacter* spp., This result suggests that CFPM has low binding affinity to β -lactamase.

3. MIC₅₀ of CFPM against norfloxacin-resistant *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* was high. Denaturation of the protein structure of the outer membrane of strains which are highly resistant to new-quinolone drugs results in low permeability and CFPM's high MIC₅₀ value.

4. CFPM has a new antibacterial profile ; i.e. strong antibacterial activity (related to low β -lactamase binding affinity) in strains resistant to oxime type cepheims.